

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

No
187

SELS DE QUININE

ET

FONCTIONS GASTRIQUES

PAR

HENRI ROLAND

né le 25 Octobre 1892, à BESANÇON (Doubs)

Ancien Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

CHEF DE CLINIQUE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE



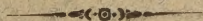
Thèse pour le doctorat en médecine

PRÉSIDÉE PAR

M. LE PROFESSEUR H. ROGER

DOYEN DE LA FACULTÉ — MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR



BESANÇON

IMPRIMERIE DE L'EST

—
1923

187

SELS DE QUININE
ET
FONCTIONS GASTRIQUES

581



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SELS DE QUININE

ET

FONCTIONS GASTRIQUES

PAR

HENRI ROLAND

né le 25 Octobre 1892, à BESANÇON (Doubs)

Ancien Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

CHEF DE CLINIQUE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE



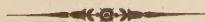
Thèse pour le doctorat en médecine

PRÉSIDÉE PAR

M. LE PROFESSEUR H. ROGER

DOYEN DE LA FACULTÉ — MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR



BESANÇON

IMPRIMERIE DE L'EST

—
1923

PROFESSEURS :

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale	NICOLAS.
Physiologie	CUNÉO.
Physique médicale	CH. RICHET.
Chimie organique et chimie générale	ANDRÉ BROCA.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BEZANÇON.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	MARCEL LABBÉ.
Pathologie chirurgicale	N....
Anatomie pathologique	LECÈNE.
Histologie	LETULLE.
Pharmacologie et matière médicale	PRENANT.
Thérapeutique	RICHAUD.
Hygiène	CARNOT.
Médecine légale	BERNARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	MÉNÉTRIÉR.
	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
	HARTMANN.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
	BAR.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA.
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER.
ALGLAVE	FISSINGER	LEMIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LÉRI
BRANCA	GUÉNIOT	LÉVY-SOLAL
CAMUS	GULLAIN	MATHIEU
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT
CHIRAY	LABBÉ (HENRI)	MULON
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC
DEBRÉ	LANGLOIS	PHILIBERT
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MES PREMIERS MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON :

MONSIEUR LE DOCTEUR PRIEUR

Directeur de l'École de Médecine

MM. LES DOCTEURS CHAPOY, GAUDERON, HEITZ,
MANDEREAU, BOLOT, LEDOUX, LIMON,
TISSERAND, DAGUET, HYENNE (*in memoriam*)

ET PLUS PARTICULIÈREMENT A MON PÈRE :

LE DOCTEUR F. ROLAND

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Professeur de Clinique Médicale

Médecin en chef de l'Hôpital Saint-Jacques

dont l'exemple et les conseils m'ont
toujours servi de modèle. — En
témoignage de ma plus affectueuse
reconnaissance.

A MES MAITRES
DANS LES HÔPITAUX ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS :

MM. LES PROFESSEURS A. ROBIN (1913)

LARDENNOIS (1914)

H. ROGER (1919)

LE LORIER (1920)

THIERRY (1921)

MM. LES DOCTEURS TRÉMOLIERES (1919)

LESNÉ (1920)

DE JONG (1921)

CROUZON (1922)

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL BAUFLE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Professeur suppléant à l'École de Médecine

mon camarade de guerre, qui
m'a guidé dans ce travail, et dont
la solide amitié est toujours pour
moi un précieux appui.

« *Meis et Amicis* »

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine

qui m'a accueilli dans son service
au retour des Armées, et m'a tou-
jours prodigué ses conseils avec la
plus extrême bienveillance.

AVANT - PROPOS

Si l'étude approfondie du paludisme pendant la guerre, a mis en lumière l'utilité de la voie intraveineuse pour l'administration de la quinine, il n'en est pas moins vrai que, dans la pratique courante, la voie digestive reste une méthode suffisamment efficace en général et, dans tous les cas, beaucoup plus simple. Il est en effet plus facile et plus rapide d'ordonner la quinine sous forme de cachets ou de solutions que de pratiquer une injection intraveineuse.

Il faut d'ailleurs reconnaître que, si par la voie vasculaire, l'action du médicament se fait plus promptement sentir, la voie digestive garde, pour elle, la lenteur d'absorption qui donne une action sensiblement plus prolongée.

Remarquons, d'autre part, que le paludisme n'est pas la seule affection dans laquelle on conseille l'usage de la quinine, elle est d'un emploi courant, ou du moins fréquent, dans toute une série d'autres affections médicales, et, il semble bien que, dans ces cas, la voie digestive réponde d'une manière suffisante à tous les desiderata thérapeutiques.

Mais l'administration de la quinine par le tube digestif n'est pas exempte d'inconvénients. Sans exagérer l'importance des doléances des malades, il faut reconnaître que la quinine a une action irritante sur la muqueuse gastrique et mérite quelquefois le reproche de déterminer, parmi une série d'accidents, des troubles digestifs, tels que pesan-

teur après les repas, douleurs au creux épigastrique ou lenteur des digestions, sans parler des bourdonnements d'oreilles qui indiquent plutôt un léger degré d'intoxication que la souffrance de l'estomac lui-même. De plus « *on a dit que la quinine augmente l'appétit. L'observation est rigoureusement exacte chez les paludiques, mais est-ce en guérissant la maladie qui produisait l'inappétence, ou par une action spéciale sur les voies digestives ? On peut admettre qu'à des doses très faibles, les sels de quinine augmentent l'appétit, et accélèrent la digestion. Mais, dès que les doses dépassent 0 gr. 30 à 0 gr. 40, la quinine a une action plutôt défavorable sur l'estomac et la digestion : avec 0 gr. 40 à 0 gr. 60, elle provoque souvent des nausées et des douleurs gastriques ; à dose plus élevée, les vomissements ne sont pas rares, surtout chez les fébricitants et les malades lui attribuent souvent des douleurs stomacales. La sécrétion du suc gastrique est parfois exagérée, sous l'influence de la quinine. L'euquinine serait beaucoup mieux supporté par l'estomac (von Noorden-Passegrani) (1) ».*

Nous ne sommes pas entièrement de cet avis, car chez les sujets sains ou du moins chez les sujets qui ne sont pas atteints d'une affection aigue, nous n'avons pas constaté ces troubles avec les doses moyennes de 1 gr. qu'ils ont absorbées plusieurs fois, à un jour d'intervalle.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'étudier l'action sur les fonctions gastriques de quelques sels de quinine, de ceux qui sont le plus couramment employés en thérapeutique. De toute une série d'études entreprises sur des sujets très divers et d'expériences faites *in vitro*, nous tirerons des conclusions expérimentales qui entraîneront des conséquences pratiques.

(1) MANQUAT, *Traité de thérapeutique*, 6^e édit., page 151.

INTRODUCTION

Cette étude comporte un certain nombre de questions à envisager.

Il ne suffit pas, en effet, d'administrer un sel de quinine au milieu d'un repas d'épreuve et d'observer la façon dont l'estomac réagit au point de vue de la sécrétion et de la motricité. Certes, ce sont-là deux faits des plus importants.

Mais il y a lieu de considérer aussi les réactions de l'estomac en présence de la quinine absorbée en dehors des repas.

Il faut aussi se rendre compte de l'influence qu'exercent les sels de quinine ainsi introduits dans l'estomac sur cette fonction primordiale de l'organe qu'est la digestion peptique.

Enfin, il a paru également important de préciser les modifications que peuvent subir les sels de quinine dans le milieu gastrique, qui, schématiquement, peut être considéré comme une solution d'acide chlorhydrique à un taux d'ailleurs variable, suivant les sujets et leur état pathologique.

Parmi les sels de quinine qui figurent au Codex ou dans la pharmacopée, plusieurs d'entre eux ont été étudiés ;

mais seuls ont été retenus, ceux qui, pour le praticien, paraissent présenter le plus d'intérêt.

Ce sont les sulfates et chlorhydrates de quinine que l'on prescrit le plus souvent dans la pratique courante.

De tous les sels de quinine, l'euquinine (ethylcarbonate de quinine) est le seul qui soit à peu près dépourvu de l'amertume si caractéristique des dérivés de cet alcaloïde. De fait, il peut être, sans inconvénients, absorbé en poudre sans même être mis en cachets. C'est à cette particularité spéciale qu'il doit la place qu'il occupe dans ce travail.

Enfin, il semble qu'après avoir, par de patientes recherches, isolé les alcaloïdes contenus dans certains produits végétaux, on tende à délaissier un peu ces alcaloïdes au profit des extraits totaux des plantes médicinales. En effet, on a bien souvent remarqué combien l'action de la plante elle-même, paraît différente comparée à celle des divers alcaloïdes qu'on en extrait, pris isolément. C'est ce qui justifie la place que prend ainsi le quinquina parmi les produits quininiques.

CHAPITRE PREMIER

Action des sels de quinine

pris au moment des repas

sur les fonctions gastriques

Pour étudier l'action, sur l'estomac, de la quinine prise pendant les repas, il faut administrer aux sujets, un repas composé de telle façon, qu'il soit d'abord facile à extraire à un moment donné et qu'ensuite, parmi les produits qui le constituent, se trouvent deux éléments importants :

L'un, *blanc d'œuf*, sur lequel la pepsine a une action digestive, justifie son nom de repas d'épreuve ; l'autre, *glucose*, non modifié dans le milieu gastrique, joue seulement le rôle d'un témoin, et sert à déterminer la quantité de repas déjà évacuée dans le duodénum au moment où l'on vide l'estomac par la sonde.

Le tubage de l'estomac a toujours été pratiqué avec la sonde d'Einhorn. Bien qu'elle soit habituellement utilisée pour le duodénum, nous l'avons cependant préférée, parce que, beaucoup plus petite que le tube de Faucher, elle est sans difficulté acceptée par les sujets. De plus, elle ne détermine pas au même degré que

celui-ci, de reflexe œsophagosalivaire. C'est là un fait important à considérer car la sécrétion de la salive est susceptible de gêner par elle-même, non pas les dosages, mais l'appréciation de la quantité de suc secrété.

Le repas d'épreuve, administré aux sujets, était ainsi composé :

{	Blanc d'œuf cuit et finement divisé ..	15 gr.
	Solution de glucose	15 —
	Eau, q. s. pour	300 cm ³

Nous n'avons pas jugé utile d'employer le repas d'Ewald pour plusieurs raisons : d'abord, il aurait été difficile de l'extraire avec la sonde d'Einhorn ; de plus il devenait nécessaire, pour apprécier le repas restant dans l'estomac, d'introduire un corps étranger tel que le sulfate ferrique (Meunier) ou le phosphate de soude (J.-Ch. Roux), qui, malgré les affirmations des promoteurs de ces méthodes, pouvait être suspecté de modifier les conditions de l'expérience.

Les propriétés physiques des produits quininiques étaient les suivantes :

1° Le *sulfate basique*, soluble dans 570 % d'eau, contenant 72,80 % de quinine ;

2° Le *chlorhydrate basique*, soluble dans 25 % d'eau, contenant 81 % de quinine ;

3° L'*euquinine* est l'éthylcarbonate de quinine, à peu près insoluble dans l'eau ;

4° En ce qui concerne le *quinquina*, ce fut du quinquina rouge contenant 11 pour 1.000 de quinine anhydre. Les sujets ont absorbé à la fois 3 gr. de poudre en cachets et 120 gr. de macération à 50 pour 1.000.

TECHNIQUE DES EXPÉRIENCES

Les sujets ont été pris au hasard dans les salles d'hôpital, ils étaient à jeun depuis la veille au soir.

Ils absorbaient leurs repas avec ou sans quinine à une heure précise de la matinée, et quarante minutes après l'ingestion, on procédait à l'extraction.

Ce délai a été choisi comme le plus propice. A ce moment, en effet, l'action de l'estomac sur le repas d'épreuve s'est déjà nettement fait sentir, et, comme on le remarquera un peu plus loin sur le compte rendu des expériences, une bonne partie du chyme a déjà franchi le pylore.

On extrait alors très facilement avec le tube d'Einhorn, la presque totalité du repas restant à la 40^e minute.

Après cette extraction faite aussi complètement que possible, on pratiquait un lavage de l'estomac avec 100 cm³ d'eau distillée.

C'est sur ces deux liquides : contenu stomacal proprement dit, liquide de lavage, qu'ont été faites toutes les opérations.

On se propose en effet de déterminer :

1^o Les quantités respectives de repas évacué et non évacué, à la 40^e minute ;

2^o La proportion qui, dans le contenu stomacal total revient d'une part, au repas lui-même, d'autre part, au suc sécrété.

Ces diverses données permettront d'établir certains rapports — des coefficients — qui indiqueront avec assez de précision, la manière dont l'estomac réagit en présence des sels de quinine :

1° **Coefficient d'évacuation.** — C. E. — est le rapport qui existe entre le repas évacué et le repas non évacué :

$$C. E. = \frac{\text{Repas évacué}}{\text{Repas non évacué}}$$

Qui, normalement, oscille entre 1,5 et 2,5 ;

2° **Coefficient de motricité.** — C. M. — est le rapport du repas évacué au repas total :

$$C. M. = \frac{\text{Repas évacué}}{\text{Repas total}}$$

Dont la normale varie de 0.7 à 0.9.

3° **Coefficient de sécrétion.** — C. S. — s'établit en comparant le suc sécrété au repas non évacué :

$$C. S. = \frac{\text{Suc sécrété}}{\text{Repas non évacué}}$$

Dont le chiffre moyen varie de 1,2 à 1,5.

Il fallait donc arriver à connaître avec précision :

1° La quantité de repas évacué et, par simple différence, la quantité de repas non évacué ;

2° La quantité de suc gastrique sécrété.

*
* *

1° Calcul de la quantité de repas non évacué

Il ne suffit pas, en effet, pour connaître cette donnée, de mesurer le volume du liquide retiré par la sonde. Quel que soit le soin que l'on apporte à cette opération, on laisse presque toujours dans l'estomac une partie de son contenu. Cette quantité peut être appréciée avec exactitude, en établissant le rapport entre l'acidité du contenu sto-

macal et l'acidité du liquide de lavage dont le volume est connu.

Connaissant l'acidité de ces deux liquides, il suffit d'appliquer la formule suivante :

$$X = \frac{A'Q}{A - A'}$$

Dans cette formule : A' représente l'acidité du liquide de lavage ; Q représente la quantité du liquide de lavage ; A est l'acidité du contenu gastrique retiré par la sonde. L'addition du chiffre X, ainsi obtenu au volume extrait, donne le volume du contenu gastrique à la 40^e minute.

Les chiffres d'acidité ont été déterminés par le réactif de Topfer et la Phénolphtaleïne. Ils sont exprimés en HCl.

A propos du dosage de l'acidité gastrique, nous jugeons utile de faire la remarque suivante :

Une inexactitude habituelle se glisse dans l'appréciation de l'acidité du suc gastrique lorsqu'on considère comme mesure de cette acidité le chiffre obtenu par dosage du repas d'épreuve. En réalité, il ne s'agit pas là, de suc gastrique pur, mais de suc mélangé au repas d'épreuve lui-même.

Un exemple fera bien comprendre cette conception : soit un repas d'épreuve dans lequel l'analyse décèle une acidité totale de 2 exprimée en HCl. Si, au moment de l'extraction, ce chyme est constitué en parties égales par la fraction du repas non évacué d'une part et par le suc sécrété, d'autre part, on voit tout de suite que l'acidité réelle du suc est de 4, puisque tout se passe comme si un volume déterminé de suc avait été dilué par un volume égal de repas d'épreuve.

Si la proportion entre le suc sécrété et le repas restant était toujours la même, il n'y aurait pas d'inconvénient à adopter comme chiffre de l'acidité gastrique le chiffre d'un mélange dont les proportions sont fixes. Mais l'expérience montre qu'il n'en est rien : le rapport entre le suc sécrété et le repas restant (coefficient de sécrétion) oscille au voisinage de 1,3, mais il peut tomber au-dessous de 1 ou monter au delà de 3. Dans ces conditions, les chiffres obtenus par dosage du chyme, s'éloignent beaucoup du chiffre réel de l'acidité du suc gastrique. Le calcul montre que, lorsqu'on connaît d'une part l'acidité du chyme, et d'autre part la quantité du suc sécrété et celle du repas restant, il est facile d'obtenir l'acidité réelle du suc gastrique, en multipliant le chiffre trouvé pour l'acidité du repas d'épreuve, par le coefficient $\frac{C}{S}$ où C représente le volume total du chyme extrait à un moment donné, et S le suc sécrété présent dans l'estomac au même instant.

*

* *

2^o Calcul de ce qui, dans le contenu stomacal restant à la quarantième minute, appartient au suc gastrique et au repas lui-même. — Calcul du suc sécrété.

C'est pour parvenir à connaître cet élément, que le glucose a été introduit dans le repas d'épreuve. Mais on a utilisé une solution commerciale, aussi a-t-il été nécessaire de titrer chaque fois, par la liqueur de Fehling à chaud, la teneur exacte des repas en glucose pur.

Le glucose est un produit sur lequel la pepsine n'a aucune

action et joue ainsi le rôle d'un véritable indicateur. Or, il est facile de titrer la quantité de glucose restant dans l'estomac, en procédant de la façon suivante :

1° prélever 15 cm³ de suc gastrique filtré ;

2° Le déféquer par le sous-acétate de plomb (1 cm³ 5), et le sulfate de soude (une pincée), filtrer ;

3° Introduire dans une burette de Mohr.

On titre ainsi le glucose dans le contenu gastrique.

Par l'égalité de deux rapports, on peut facilement connaître la quantité du repas restant réel, déduction faite du suc gastrique sécrété. La teneur en sucre, n'ayant pas varié, on peut dire que le rapport du glucose à la quantité du repas initial, est le même que le rapport qui unit le sucre restant dans l'estomac au repas non évacué.

$$\frac{G}{300} = \frac{G'}{Z} \quad \text{d'où} \quad Z = \frac{300 \times G'}{G}$$

300 est le volume du repas initial dont la teneur en glucose est G.

Z est le repas restant réel où la teneur en glucose est G'.

En soustrayant le repas réel du contenu gastrique total, on connaît la quantité du suc sécrété.

Telles sont les opérations successives qu'il faut effectuer pour obtenir les divers éléments qui sont nécessaires à l'étude du fonctionnement gastrique.

Quant aux résultats obtenus, ils sont exprimés dans les observations et les tableaux suivants :

HOPITAL CIVIL DE BESANÇON. — SALLE SAINT-DENIS N° 6

C. A., 70 ans, entre à l'hôpital le 5 janvier, sujet amaigri, fatigué, avec alternatives de diarrhée et constipation. Mauvais état digestif. L'examen complet montre un néoplasme rectal, bas situé, accessible au toucher, immobilisable. Foie gros, dur, bosselé, marronné. Métastases hépatiques.

Actuellement, malgré l'amaigrissement, l'état général reste satisfaisant.

	Repas sans Quinine	Repas avec Sulfate de Quinine 1 gr. en cachet.	Repas avec Chlorhydrate de Quinine 1 gr. en cachet	Repas avec Euquinae 1 gr. en nature
Volume total.....	84	95	45	85
Repas restant	51	16	7	22
Suc sécrété restant	33	79	38	63
Acidité (Topfer)	0.073	»	0.438	0.073
				0.098
	0.219	0.219	0.262	0.511
				0.689
C. d'Evacuation	0.365	0.365	0.949	1.460
				1.971
	0.657	0.584	1.679	2.044
				2.758
C. de Motricité	4.8	17.7	41.9	12.6
C. de Sécrétion.....	0.83	0.93	0.97	0.92
	0.64	4.7	5.4	2.8

HOPITAL CIVIL DE BESANCON. — SALLE SAINT-DENIS N° 19

R. F., 43 ans, entre à l'hôpital le 12 juin 1922, avec hématurées et melaena. Longs antécédents et signes cliniques d'hyperchlorhydrie, permettant de conclure à l'existence d'un ulcus (bulbe duodénal) vérifié à la radiographie.

Actuellement malade très amélioré sous l'influence d'un traitement alcalin et de sulfate neutre d'atropine.

	Repas sans Quinine	Repas avec Sulfate de Quinine 1 gr. en cachet	Repas avec Chlorhydrate de Quinine 1 gr. en cachet	Repas avec Euquina 1 gr. en nature	Repas avec Quinina
Volume total	138	101	140	202	102
Repas restant	55	39	39	98	46
Suc sécrété restant	83	62	101	104	56
Acidité (Topfer)	HCl libre	0.876	1.256		
	Acidité Fermentat.	0.219	0.363		
	HCl comb.	0.365	0.606		
Totale		1.461	2.225		
C. d'Evacuation	4.4	6.6	6.6	2.06	5.52
C. de Motricité	0.81	0.87	0.87	0.67	0.89
C. de Sécrétion.	1.5	1.61	2.6	1.06	1.2

RÉSULTAT DES EXPÉRIENCES

Les conclusions que l'on peut tirer des expériences ci-dessus peuvent se résumer de la façon suivante :

I. — Au point de vue de la sécrétion

Chez tous les sujets, l'absorption d'un sel de quinine, à la dose de 1 gr. au moment des repas, *augmente* d'une façon plus ou moins considérable *le taux de l'acidité gastrique*. Sauf chez le N° 35, c'est l'euquinine qui paraît le sel le plus acidogène ; viennent ensuite le chlorhydrate puis le sulfate ; le quinquina en nature a une action sensiblement voisine de celle du sulfate.

La *quantité de suc sécrété* est de même sensiblement *augmentée*.

C'est le chlorhydrate qui a l'action la plus marquée : nous voyons en effet, le coefficient de sécrétion s'élever.

de 1,5 à 2,6 pour le N° 19.

de 2,2 à 3,6 pour le N° 35,

de 0,64 à 5,4 pour le N° 6.

Le sulfate donne seulement : 1,61 pour le N° 19 ; 2,5 pour le N° 35 ; 4,7 pour le N° 6.

L'euquinine a une action moins nette avec 1,06 pour le N° 19 ; 2,8 pour le N° 6 ; 3,7 pour le N° 35.

Quant au quinquina, il semble avoir une action encore plus discrète.

Mais un fait est encore à noter au sujet des phénomènes sécrétoires, réalisés par l'absorption de quinine au moment du repas, *c'est la production considérable de mucus*. Celui-ci rend le suc gastrique particulièrement visqueux et filant, il devient très difficile à filtrer et même à transvaser. Dans aucun repas d'épreuve, dans aucune autre condition expérimentale, on n'observe une production de mucus aussi considérable.

II. — Au point de vue de la motricité

Dans tous les cas la présence de quinine donne une *augmentation très marquée de la motricité gastrique*. L'évacuation de l'estomac se fait toujours d'une manière plus rapide comme le prouvent les coefficients d'évacuation et de motricité, toujours plus élevés.

C'est le chlorhydrate qui semble bien avoir l'action la plus énergique, puisqu'il fait passer le coefficient d'évacuation chez le N° 19, de 4,4 à 6,6 — chez le N° 6 de 4,8 à 41,9 — et chez le N° 35, de 9,7 à 10.

Viennent ensuite, par ordre d'activité décroissante, le sulfate, l'euquinine, et enfin le quinquina.

Pour éliminer les causes d'erreur dues aux variations individuelles d'origines psychiques, ou autres — et l'on sait combien la sécrétion gastrique varie d'un sujet à un autre — nous avons jugé bon, comme nous nous sommes adressés à des malades différents au point de vue des fonctions gastriques, de réunir, sous forme de tableau, la moyenne des divers coefficients.

Moyenne des divers coefficients

	Repas sans Quinine	Repas avec Sulfate de Quinine	Repas avec Chlorhydrate de Quinine	Repas avec Euquinine	Repas avec Quinquina
C. E. (1)	6.3	13.3	19.5	8.55	6.4
C. M. . .	0.85	0.91	0.92	0.84	0.88
C. S. . .	1.45	2.94	3.9	2.52	1.25

Nous voyons, qu'en ce qui concerne le coefficient d'évacuation, c'est le chlorhydrate de quinine qui a l'action la plus énergique, puis vient le sulfate et ensuite l'euquinine. Le quinquina a une action à peu près nulle.

Remarquons enfin que les deux coefficients de motricité et de sécrétion paraissent évoluer d'une façon parallèle, sous l'influence des mêmes sels.

Les sels de quinine ont donc une action indiscutable sur les fonctions gastriques, et c'est une de leurs propriétés due à l'influence directe qu'ils exercent sur la muqueuse. C'est bien là une action élective sur la muqueuse, car, les sels ayant été absorbés en cachets (2), n'ont pu produire sur les nerfs gustatifs des voies digestives supérieures, la sensation d'amertume qui est le point de départ du reflexe excito-sécrétoire bien connu et signalé par Richaud.

« Les sels de quinine, en raison de leur amertume, peuvent, par voie reflexe, déterminer une exagération de la sécrétion

(1) Nous avons calculé les coefficients d'évacuation et de motricité.

En réalité, ces proportions bien qu'établies sur des données légèrement différentes, traduisent toutes deux, au point de vue physiologique, un même état — état dynamique — de l'estomac.

(2) Rappelons que l'euquinine qui a été absorbé sans être mis en cachets est à peu près totalement dénué d'amertume ?

gastrique et peut-être même exciter le motricité stomacale (1). »

Manquat, de même, écrit : « *La quinine possède une amertume très prononcée et très persistante, qui explique l'hypersecrétion salivaire reflexe que détermine l'ingestion de ses solutions. On ne voit pas, en effet, que cette hypersecrétion se produise quand la muqueuse buccale est protégée contre le médicament (cachets médicamenteux, injections hypodermiques (2). »*

(1) RICHAUD, *Précis de pharmacologie*.

(2) MANQUAT, *Loc. cit.*

CHAPITRE II

Étude expérimentale de l'action des sels de quinine sur la digestion peptique

A n'examiner que superficiellement les résultats obtenus dans les expériences précédentes, on pourrait croire que la quinine, prise au moment des repas, en même temps qu'elle stimule les fonctions gastriques, facilite la digestion peptique. C'est un point qu'il a paru intéressant de préciser, parce qu'il est fréquent de prescrire l'absorption de quinine au moment des repas, ou quelques instants après.

Sans doute, la quinine provoque une abondante sécrétion de suc gastrique, ce qui est un élément important d'une bonne digestion peptique. Mais ce n'est pas le seul, encore faut-il que le suc sécrété conserve ses propriétés digestives à l'égard des matières albuminoïdes. Il faut, en un mot, s'assurer que la présence d'un sel de quinine dans l'estomac n'entrave pas l'action du suc sécrété.

Or, dans la digestion d'un repas d'épreuve, la transformation des matières albuminoïdes ne présente pas de modifications suffisamment faciles à apprécier, suivant qu'il y

a ou non une certaine quantité de quinine incorporée au repas. C'est pour obtenir des résultats plus précis que nous avons étudié *in vitro* l'influence des sels de quinine sur la digestion peptique.

1^o Si, dans une étuve à 40°, on met un fragment de sérum coagulé en présence d'un suc gastrique recueilli après un repas d'épreuves contenant de la quinine, on constate que la digestion ne se produit pas. La réaction ne se produit, et seulement avec lenteur, qu'après avoir ajouté au liquide gastrique une assez forte quantité d'HCl ;

2^o Mais si, chez le même sujet, on pratique un lavage d'estomac et qu'on recueille ensuite du suc gastrique, on constate que la digestion peptique se produit assez rapidement.

De ces expériences, on peut conclure :

Les deux sucs gastriques ainsi essayés ne diffèrent que par la présence d'une certaine quantité de quinine dans le premier, tandis que le second, après lavage, en est totalement dépourvu. Or, dans le premier cas, la digestion ne se produit pas, ou seulement par un artifice, tandis que dans le second, elle s'effectue normalement.

Il paraît donc rationnel d'attribuer au sel de quinine incorporé au repas, une action empêchante vis-à-vis de la digestion peptique.

Cette expérience peut d'ailleurs être réalisée avec plus d'exactitude de la façon suivante :

Après avoir soigneusement, par aspiration et sans bulle d'air, rempli de blanc d'œuf un tube capillaire (Mett), on fait coaguler l'albumine dans l'eau bouillante. Sectionnant ensuite le tube en fragments de deux centimètres

environ, on possède une série de cylindres d'albumine, coagulés de calibre et de longueur identiques.

D'autre part, dans plusieurs petits tubes de verre, on répartit une dose égale (10 cm³) de suc gastrique provenant d'un individu normal. Dans chacun d'eux est introduit un tube de Mett.

Le tube 1 (témoin) contient exclusivement du suc gastrique.

Le tube 2 contient du suc gastrique additionné de 0 gr. 20 de sulfate de quinine.

Le tube 3 renferme outre le suc gastrique, 0 gr. 20 de chlorhydrate de quinine.

Après 24 heures de séjour à l'étuve à 38°, on constate que :

1° La digestion est presque complète dans le tube 1, en moyenne 4 millimètres à chaque extrémité ;

2° Elle est nulle dans les tubes 2 et 3.

Dans une autre série d'expériences analogues, les doses de quinine ont été beaucoup plus faibles : 0 gr. 05 seulement au lieu de 0 gr. 20.

Après 24 heures d'étuve, les résultats sont en général les suivants :

1° Digestion complète dans le tube I (témoin) ;

2° Digestion complète dans le tube 2 (sulfate de quinine) ;

3° Digestion très faible (2 millimètres), dans le tube 3 (chlorhydrate de quinine).

De toutes ces expériences, et d'autres du même genre que nous ne relatons pas, on peut déduire les faits suivants :

1° Les sels de quinine gênent considérablement la digestion peptique ;

2° Cette action empêchante est beaucoup plus marquée pour le chlorhydrate que pour le sulfate (1).

3° Ces sels de quinine, dans la porportion de 4 %, arrêtent totalement la digestion peptique, mais la diminuent seulement d'une quantité d'ailleurs variable quand leur porportions est de 1 % environ.

Cette opinion est d'ailleurs conforme à celle de Manquat :
« Quant à la digestion, elle est ralentie pour les matières albuminoïdes (Buchheim et Engel, Rossbach et Goldstein) par les doses un peu élevées (2). »

(1) Mais il faut remarquer que le sulfate est beaucoup moins soluble que le chlorhydrate.

(2) MANQUAT, *Loc. cit.*

CHAPITRE III

Action des sels de quinine

pris en dehors des repas

sur les fonctions gastriques

Ainsi que nous venons de le voir, les sels de quinine mélangés au chyme stomacal, gênent considérablement, ou même empêchent complètement la digestion peptique. De cette constatation, on peut tirer un enseignement pratique : en général, lorsqu'on aura l'intention d'administrer de la quinine à un sujet, on conseillera de la prendre à une certaine distance des repas.

Évidemment elle pourrait, sans grand inconvénient, être absorbée une heure et demie ou deux après le repas, accompagnée d'une infusion tiède. Mais nous savons que les sels de quinine excitent les fonctions gastriques dans une proportion d'ailleurs variable suivant les sujets et suivant la nature des sels eux-mêmes. Aussi n'est-il pas normal de provoquer ainsi inutilement l'hyperfonctionnement gastrique.

Par contre, il paraît rationnel de profiter de cette action excitosecrétoire et excitomotrice, en prescrivant l'absorption de la quinine un certain temps avant le repas, afin qu'elle ait quitté l'estomac après y avoir produit son action excitante, mais avant l'absorption des aliments.

Dans ces conditions, on peut espérer que le médicament, loin d'entraver les fonctions digestives, favoriserait au contraire les phénomènes gastriques.

C'est ce que nous avons essayé de vérifier en utilisant une méthode analogue à celle qui a été employée pour l'étude de l'action de la quinine prise au moment des repas.

TECHNIQUE DES EXPÉRIENCES

Comme précédemment, les expériences ont été faites le matin, sur des sujets à jeun ; ils absorbaient la quinine en cachets ou en nature (euquinine) avec un demi-verre d'eau. Le repas était administré une demi-heure ou une heure après suivant les cas. Ce repas était simplement composé de :

Eau glucosée à 45 % 300 cm³

L'extraction fut pratiquée trente minutes après l'ingestion.

Les coefficients d'évacuation, de motricité et de sécrétion ont été calculés suivant la même méthode que celle décrite précédemment.

Un examen rapide des tableaux ci-contre permet de se rendre compte des résultats obtenus.

HOPITAL CIVIL DE BESANCON. — SALLE SAINT-DENIS N° 19

R. F., 43 ans, entre à l'hôpital le 12 juin, avec hématomèse et mélæna. Antécédents et signes cliniques d'hyperchlorhydrie permettant de conclure à la présence d'un ulcus (bulbe duodénal) vérifié par la radio. Actuellement malade très amélioré par un traitement alcalin et le sulfate neutre d'atropine.

	Repas sans quinine	Repas avec Sulfate de Quinine 1 gr. au cachet	Repas avec Equinine 1 gr. en nature
Volume total	204	250	200
Repos restant	125	66	84
Suc sécrété restant	79	184	116
Acidité (Topfer)			
{ HCl libre (1)	2.190	0.876	2.263
{ Fermentat.	0.438	0.219	0.292
{ HCl comb.	0.219	0.511	0.511
{ Totale	2.847	1.606	3.066
C. d'Evacuation	2.2	3.54	2.5
C. de Motricité	0.9	0.78	0.72
C. de Sécrétion	0.6	2.87	1.4

(1) Les chiffres en gras, indiquent l'acidité réelle du suc gastrique.

HÔPITAL CIVIL DE BESANÇON. — SALLE SAINT-DENIS N° 33

J. J., 53 ans, entre à l'hôpital avec signes nets d'hyperchlorhydrie. Depuis plusieurs mois crises typiques s'accompagnant de douleurs en broche vomissements, sans hématurie ni méléna. Après chimisme gastrique, repas d'épreuve, radio, on conclut à ulcère de l'estomac (petite courbure) en voie d'amélioration.

	Repas sans Quinine	Repas avec Sulfate de Quinine 1 gr. au cachet	Repas avec Chlorhydrate de Quinine 1 gr. en cachet	Repas avec Esquinine 1 gr. en nature
Volume total	116	58	86	120
Repas restant	52	23	44	108
Suc sécrété restant	64	35	42	12
Acidité (Topfer) {	HCl libre	0.584	1.051	»
	Fermentat.	0.219	0.394	
	HCl comb.	0.292	0.525	
	Totale	1.095	1.970	
C. d'Evacuation	4.74	12	5.3	1.7
C. de Motricité	0.82	0.9	0.78	0.64
C. de Sécrétion	1.23	1.5	1	0.11
				5.840
				5.840

HOPITAL CIVIL DE BESANCON. — SALLE SAINT-VICTOR N° 6

A. E., 34 ans, entre le 10 février pour douleurs articulaires, peu de fièvre — paroxysmes très passagers — Etat général satisfaisant. On conclut à rhumatisme chronique, type Poncet, d'ailleurs sans autres localisation bacillaire, sans antécédents.

	Repas sans Quinine	Repas avec Sulfate de Quinine 1 gr. en cachet	Repas avec Chlorhydrate de Quinine 1 gr. en cachet	Repas avec Enquinine 1 gr. en nature
Volume total	135	109	134	164
Repas restant	96	60	65	87
Suc sécrété restant	39.	49	69	77
Acidité (Topler)				
	HCl libre	0.365	1.259	0.876
	Fermentat.	0.292	1.007	0.073
	HCl comb.	0.219	0.755	0.292
Totale	0.876	3.021	2.754	1.241
C. d'Evacuation	2.1	4	3.4	2.4
C. de Motricité	0.68	0.80	0.78	0.70
C. de Sécrétion	0.40	0.80	1.	0.80

RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES

Des quelques expériences que nous venons de relater, on doit tirer les conclusions suivantes :

I. — Au point de vue de la sécrétion

1° *La quantité de mucus sécrété est toujours augmentée*, mais cependant un peu moins que dans les expériences précédentes où la quinine était absorbée au cours du repas ;

2° *L'acidité de même est augmentée* en général, mais d'une façon moins constante que précédemment ;

3° Quand à la *quantité de suc sécrété*, elle est *toujours augmentée* et nous voyons le coefficient de sécrétion s'élever.

Mais ici, c'est le sulfate de quinine qui paraît le plus actif puisqu'il fait passer le coefficient de sécrétion

de 0,6 à 2,87 chez le N° 19,

de 1,23 à 1,5 chez le N° 33,

de 0,40 à 0,80 chez le N° 6.

Le chlorhydrate augmente le coefficient de sécrétion seulement chez le N° 6, le faisant passer de 0,40 à 1, tandis qu'il l'abaisse de 1,23 à 1 chez le N° 33.

Quant à l'euquinine, il augmente le coefficient de sécrétion chez le N° 19, le faisant passer de 0,6 à 1,4 ; chez le N° 6, le faisant passer de 0,40 à 0,80 ; mais il le diminue chez le N° 23, où il tombe de 1,23 à 0,11.

II. — Au point de vue de la motricité

Les sels de quinine dans les conditions des expériences, *augmentent toujours la motricité gastrique.*

C'est encore le sulfate qui a l'action la plus énergique et l'on voit le coefficient d'évacuation s'élever :

de 2,2	à 3,54	chez le N° 19,
de 4,74	à 12	chez le N° 33,
de 2,1	à 4	chez le N° 6.

Le chlorhydrate agit aussi comme excitomoteur, mais d'une façon moins marquée.

Le coefficient d'évacuation s'élève en effet :

de 4,74	à 5,3	chez le N° 33,
de 2,1	à 3,4	chez le N° 6.

Quant à l'euquinine, son action est moins nette. Il élève le coefficient d'évacuation :

de 2,2	à 2,5	chez le N° 19,
de 2,1	à 2,4	chez le N° 6.

tandis qu'il l'abaisse

de 4,74	à 1,7	chez le N° 33.
---------	-------	----------------

En résumé, on peut conclure que les sels de quinine pris avant le repas, ont également une action excito-secrétoire et excitomotrice sur les fonctions gastriques.

Mais, contrairement à ce qui se produit lorsque le médicament est absorbé pendant le repas, c'est ici le sulfate et non le chlorhydrate qui est le plus actif comme le montre le tableau des moyennes que nous avons établi pour diminuer les causes d'erreurs.

	Repas sans Quinine	Repas avec Sulfate de Quinine	Repas avec Chlorhydrate de Quinine	Repas avec Enquinine
C. E. . . .	3.01	6.51	4.3	2.2
C. M. . .	0.80	0.83	0.78	0.69
C. S. . . .	0.74	1.72	1.	0.77

Il nous a paru intéressant de réunir sur un même tableau les chiffres ci-dessus avec ceux que l'on a obtenu (page 25), lorsque la quinine est prise pendant les repas.

	Repas sans Quinine		Repas avec Sulfate de Quinine 1 gr. en cachet		Repas avec Chlorhydrate de Quinine 1 gr. en cachet		Repas avec Enquinine 1 gr. en nature	
	Pendant le repas	Avant le repas	Pendant le repas	Avant le repas	Pendant le repas	Avant le repas	Pendant le repas	Avant le repas
C. E. . .	6.3	3.01	13.3	6.51	19.5	4.3	8.55	2.2
C. M. . .	0.85	0.80	0.91	0.83	0.92	0.78	0.84	0.69
C. S. . .	1.45	0.74	2.94	1.72	3.9	1	2.52	0.77

Il est indiscutable que l'action excitante de la quinine prise avant le repas, tout en restant nettement visible, est cependant sensiblement moins marquée que dans les expériences où la quinine fut administrée en même temps que celui-ci.

CHAPITRE IV

Action du suc gastrique

sur les sels de quinine

Modification de leur solubilité

Il est certain, d'après les expériences exposées précédemment, que les sels de quinine ont une influence nette sur les fonctions gastriques : nous avons vu que l'augmentation de la motricité et de la sécrétion gastriques sont bien le fait d'une action élective de ces produits sur l'organe lui-même.

Mais, dans un autre ordre d'idées, certains faits ont paru mériter quelque attention, et il y a lieu de préciser si le suc gastrique n'a pas lui-même une action sur les sels de quinine pour en modifier les propriétés physiques ou chimiques.

Il est classique de donner pour chaque sel de quinine un coefficient de solubilité dans l'eau. Mais, en réalité, les sels introduits dans le milieu gastrique, se trouvent dans des conditions bien différentes : d'abord le suc gastrique est un liquide d'acidité variable et de plus, c'est un liquide

riche en mucus par lui-même, et nous avons vu que l'introduction d'un sel de quinine dans l'estomac, augmente encore la production de mucus.

C'est pourquoi, il nous a paru intéressant d'étudier le taux de solubilité de ces sels dans le suc gastrique.

Les sels de quinine sont en général peu solubles dans l'eau, quelques-uns même à des taux très faibles ;

Le sulfate basique à 1 pour 570.

Le glycérophosphate basique à 1 pour 300.

Le salicylate à 1 pour 900.

D'autres sont à peu près insolubles, comme le tannate à 1 pour 900, ou l'euquinine. En ce qui concerne ce dernier sel, nous avons pu constater que 5 centigrammes d'euquinine, ne sont pas dissous dans 100 cm³ d'eau, ce qui donnerait une solubilité inférieure à 1 pour 2000. Mais si l'on ajoute une goutte d'HCl pur, ces 5 centigrammes sont immédiatement dissous (1).

Pour ce sel, un milieu acide favorise donc grandement la solubilité. C'est d'ailleurs là un fait bien connu et fréquemment utilisé.

Dans ces conditions, il était juste de supposer que les sels de quinine seraient plus solubles dans le milieu gastrique qu'ils ne le sont dans l'eau distillée.

Nous avons vérifié cette hypothèse, toutefois, au lieu d'employer des procédés physiques ou chimiques qui sont très précis mais difficiles à appliquer, nous avons simplement apprécié la solubilité par la méthode directe.

On prend une quantité déterminée d'un sel de quinine (de 5 centigrammes à 1 gramme, suivant le taux de solu-

(1) Un autre acide tel que l'acide acétique ou sulfurique produit le même résultat.

bilité) et l'on fait tomber goutte à goutte avec une burette de Mohr, le liquide destiné à dissoudre. On agite énergiquement et fréquemment et on observe sur un fond noir la limpidité de la solution et la disparition des derniers cristaux. De plus, pour corriger une erreur possible dans cette appréciation, on ajoute après dissolution complète, une nouvelle et petite quantité de sel, ce qui permet d'apprécier avec plus de précision le phénomène.

Solubilité du sulfate basique de quinine

Nous rapportons brièvement les expériences que nous avons faites :

0 gr. 10 de sulfate de quinine sont dissous dans 69 cm³ d'eau (solubilité 1 pour 690).

0 gr. 10 de sulfate de quinine sont dissous dans 20 cm³ de suc gastrique (solubilité 1 pour 200).

Dans une autre expérience :

0 gr. 25 de sulfate de quinine sont dissous dans 160 cm³ d'eau (solubilité 1 pour 640).

0 gr. 25 de sulfate de quinine sont dissous dans 45 cm³ de suc gastrique (solubilité 1 pour 180).

En prenant la moyenne de ces deux expériences, on voit que :

La solubilité dans l'eau est de 1 pour 665 ;

La solubilité dans le suc gastrique est de 1 pour 190.

Nous ferons remarquer que nous avons utilisé des produits commerciaux et non chimiquement purs.

Sans tenir compte de ce que ce procédé peut avoir d'imprécis, on doit reconnaître que la solubilité dans le suc

gastrique, comparée à la solubilité dans l'eau, est beaucoup plus grande — plus de trois fois et demie dans les expériences relatées (1).

Cette solubilité du sulfate de quinine plus grande dans le suc gastrique que dans l'eau, est certainement due à l'action de l'acidité du milieu gastrique. C'est un fait bien connu que le sulfate de quinine est plus soluble en milieu acide, aussi est-il d'un usage courant de favoriser sa solubilité par l'addition d'eau de Rabel.

Mais en réalité, la solubilisation de la quinine en milieu gastrique, nous semble être un phénomène beaucoup plus complexe qu'il ne paraît à première vue.

C'est ainsi que nous avons été amené à constater le fait suivant :

Deux doses égales de sulfate de quinine (10 centigrammes) sont traitées par deux suc gastriques d'acidité différente, 2.044 et 1.168. Dans ces deux cas il a fallu la même quantité de suc gastrique (39 cm³) pour solubiliser la même dose de sulfate de quinine malgré que l'acidité des deux milieux fût notablement différente. Aussi est-il juste d'admettre que la solubilité du sulfate de quinine dans le milieu gastrique n'est pas toujours proportionnelle à l'acidité de ce milieu et que la variation de cette solubilité est due à d'autres facteurs.

En effet, si l'on traite deux doses identiques de sulfate de quinine, l'une par du suc gastrique, l'autre par une solution d'acide chlorhydrique dans l'eau, de même acidité que le suc gastrique considéré, on constate que la solubilité

(1) Un des procédés précis, est le suivant : on fait à chaud une solution saturée d'un sel, on en prend une quantité déterminée, on évapore à sec, et l'on pèse le résidu avec exactitude.

est beaucoup plus grande dans l'eau acidulée que dans le suc gastrique.

1^o 0 gr. 25 de sulfate de quinine sont dissous dans 45 cm³ de suc gastrique, d'acidité 1.423 — solubilité 1 pour 180.

0 gr. 25 de sulfate de quinine sont dissous dans 20 cm³ d'eau acidulée à 1.423 — solubilité 1 pour 80.

2^o 0 gr. 50 de sulfate de quinine sont dissous dans 34 cm³ de suc gastrique d'acidité 3,65 — solubilité 1 pour 68.

0 gr. 50 de sulfate de quinine sont dissous dans 18 cm³ d'eau acidulée d'acidité 3.65 — solubilité 1 pour 36.

On peut donc affirmer qu'au point de vue de la solubilité il y a, à côté de l'action favorisante, qu'est l'acidité du milieu gastrique, une action entravante qui, pour une bonne part, semble devoir être attribuée au mucus gastrique sécrété.

L'expérience suivante le prouve. On se procure un liquide riche en mucus et de réaction neutre par lavage au sérum physiologique d'un estomac à jeun. On étudie alors la solubilité d'une même dose de sulfate de quinine traitée par l'eau distillée, le sérum physiologique, le liquide de lavage gastrique.

Les résultats obtenus sont les suivants :

0 gr. 15 de sulfate de quinine sont presque totalement dissous dans 90 cm³ d'eau distillée.

0 gr. 15 de sulfate de quinine sont totalement dissous dans 90 cm³ de sérum physiologique.

0 gr. 15 de sulfate de quinine sont très incomplètement dissous, moins de 50 %, dans le liquide de lavage de l'estomac riche en mucus. On peut donc affirmer que le mucus

gastrique exerce vis-à-vis de la solubilité de la quinine, une action entravante très nette.

D'ailleurs nous avons pu nous rendre compte, au cours de plusieurs examens, que des fragments de quinine sont enrobés de mucus. Ce fait a une double conséquence : d'abord il soustrait la muqueuse gastrique à l'action irritante d'une partie du sel, mais aussi il modifie le contact entre le sel et la solution acide, ce qui a pour effet de diminuer le taux de solubilité.

Solubilité du chlorhydrate basique et de l'éthylcarbonate de quinine

Les considérations que nous venons d'exposer au sujet du sulfate de quinine s'appliquent également aux autres sels de quinine.

I. — CHLORHYDRATE BASIQUE DE QUININE

Ce sel est beaucoup plus soluble que le précédent, 1 pour 35 à 15°. Nous avons étudié sa solubilité de la même façon et les résultats obtenus ont été les suivants :

0 gr. 20 de chlorhydrate basique sont dissous dans 0.4 cm³ d'eau distillée — solubilité 1 pour 2.

0 gr. 20 de chlorhydrate basique sont dissous dans 0.4 cm³ de sérum physiologique — solubilité 1 pour 2.

0 gr. 20 de chlorhydrate de quinine sont dissous dans 0,3 cm³ de suc gastrique, d'acidité 3,65 — solubilité 1 p. 1.5.

1 gr. de chlorhydrate de quinine sont dissous dans 0, 5 d'eau acidulée par HCl d'acidité 3,65 — solubilité 1 pour 0,5.

Comme on le voit, les conclusions en ce qui concerne la solubilité du chlorhydrate sont les mêmes que pour celle du sulfate de quinine, c'est-à-dire solubilité plus grande dans les milieux acides — le suc gastrique en particulier — que dans l'eau. Cependant il faut remarquer que du fait même de sa solubilité plus grande, l'action empêchante du mucus est plus apparente, et nous avons constaté que dans quelques cas, la solubilité du chlorhydrate peut être moins marquée dans le suc gastrique que dans l'eau distillée, ce qui, à première vue, peut paraître paradoxal. C'est, pour une part du moins, à ce fait, qu'il faut attribuer l'action moins marquée du chlorhydrate de quinine pris en dehors des repas sur les phénomènes moteurs et sécrétoires de la digestion.

II. — ETHYLCARBONATE DE QUININE. — EUQUININE

Ce sel est à peu près insoluble dans l'eau et le sérum physiologique puisque 5 centigrammes ne peuvent être dissous ni dans 100 cm³ d'eau, ni dans 100 cm³ de sérum. Par contre, l'adjonction d'une goutte d'HCl pur amène une dissolution presque instantanée, il n'est donc pas surprenant que ce sel soit soluble dans le suc gastrique :

5 centigrammes d'euquinine sont dissous dans 5. 2 cm³ de suc gastrique d'acidité 3,65 — solubilité 1 pour 104.

10 centigrammes d'euquinine sont dissous dans 3cm³ d'eau acidulée par HCl d'acidité 3,65 — solubilité 1 pour 30.

CONCLUSIONS

I. — Les divers sels de quinine et en particulier ceux qui ont été envisagés dans cette étude ont une action excito-sécrétoire et excitomotrice sur l'estomac.

II. — L'action de ces sels est de valeur très inégale ; le groupement par ordre d'activité décroissante donne : chlorhydrate, sulfate, euquinine, quinquina.

III. — Les sels de quinine, s'ils excitent la motricité et surtout la sécrétion gastriques, gênent par contre, d'une façon très marquée, la digestion, car ils entravent l'action de la pepsine.

IV. — La solubilité des sels de quinine est plus grande dans le milieu gastrique que dans l'eau distillée. Cette particularité est due à l'acidité de ce milieu.

La solubilité par contre est gênée par la présence du mucus gastrique.

*
* *

Les conséquences pratiques de cette étude sont les suivantes :

1° Il faut dans l'administration d'un sel de quinine, tenir compte des réactions gastriques du sujet considéré :

a) Chez les hypochlorhydriques, on préférera le chlorhydrate de quinine.

b) Chez les hyperchlorhydriques on s'adressera plutôt au sulfate, à l'euquinine ou mieux encore au quinquina.

2° En raison de l'action entravante vis-à-vis de la digestion peptique, on prescrira la quinine avant le repas, pour qu'après avoir produit son action sécrétoire maxima, elle ait quitté l'estomac au moment de l'ingestion des aliments.

Le Président de Thèse,
H. ROGER.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,
H. ROGER.

Le Recteur de l'Université de Paris,
APPELL.

